Hill-Loev Case 1 B 64 306 DG

DESCRIPTION

Jointo à une demande de

BREVET BELGE

déposés par

la société dite :

SMITHKLINE CORPORATION,

ayant pour objet: Nouveaug bensefurance substitués.

Qualification proposée: BREVER D'INVENTION

Priorité d'une demande de brevet déposée aux Etate-Unie d'Amérique le 21 septembre 1975 sous le m° 399 575 aux noms de D.T. HILL et B. LOEV

La présente invention est relative à de nouveaux benecfurances substituée possédant unscativité pharmocutique intéressante. Plus apécifiquement, les composés conformes à l'invention ent un effet vescollatateur sur les veisseeux coronaires et sen-5 viennent pour le traitement de l'angine de poitrime. Au surplus, ces composés peuvent être intéressants à titre d'agents antichypartension.

Les composés selon l'invention sont ceux qui répondent à la formule de siructure suivante:

R₁—R₂ Pormule I

dans laquelle

15

R₁ est de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle;

R₂ est de l'hydrogone, un radical alcoyle inférieur eu phényle(CH₂)_n où <u>n</u> est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituents du type alcoyle iniérieur, alcoyle inférieur, trifluorométhyle, halogène, NH₂, NH(alcoyle inférieur) ou H(alcoyle inférieur)₂;

R₄ est de l'hydrogène, un halogène, un radinal alcoyle inférieur ou alcoxy inférieur;

m est égal à 1 ou à 2;

1'un des symboles R₅, R₆ et R₇ représente un radical méthyle ou éthyle;

Rg est de l'hydrogène ou un groupe alcanoyle inférieur; et Rg est un radical NH(alcoyle inférieur), N(alcoyle inférieur), N(alcoyle inférieur), N(alcoyle inférieur), pipéridine, pyrrolidine, acrpholine ou succinimide; ainsi que leure sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

Telles qu'utilisées dans le présent mémoire et les re-4C vendications qui le terminent, les expressions "alcoyle inférieur"

et "electy intérieur" désignant des regiceus pessédant de 1 à 4 etemes de carbone et l'expression "electoryle intérieur" désigne des groupes possédant de 2 à 4 romes de carbone.

Les composée prétérie contormes à l'invention sont ceux représentés par la fertule I nant laquelle R₂ est de l'hydrogène, un groupe alcoyle intérieur ou piduyle (CH₂), où g est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle pout éventuellement porter des substituents du type méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou chlore, R₃, et k₂ est de l'hydrogène, R₄ est de l'hydrogène ou le groupe méthyle et k₃ est un radical illisopropyle) ou lif(1-butyle). Sont plus avantageux encore les composés dans lesquele R₄ est de l'hydrogène ou du chlore en position 5, R₂ est de l'hydrogène, un groupe alcoyle infériour ou phényle (CH₂), où g est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuelloment porter des substituents du type méthyle, méthox; trifluorométhyle ou chlore, R₄ est de l'hydrogère ou un halogène, g est égal à 1, R₃, R₁₀ R₇ est R₅ sont de l'hydrogène et R₅ est un groupe lif(1sopropyle) ou NH(2-butyle).

D'autres composés avantageux conformes à l'invention sont ceux représentés par la forsule I dans laquelle R₁ est de l'hydrogène, R₂ est de l'hydrogène, un groupe alcoyle inidritur ou phényle(CH₂)_n où <u>R</u> est égal à C ou <u>L</u> 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituents du type aéthyle, méthoxy, trisluorouéthyle ou chlore, R₃ est un groupement

- C - CH_-CH_-CH-CH_-R₂ ou -C - CH_-CH_-R₂.

R₄ est de l'hydrogène ou du chlore, E est étal à 1 et R₉ est un groupe lH(isopropyle) ou lH(_k-butyle).

Les composés contornes à l'invention tout particulièrement préférés sont les suivants: 2-g-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propox; benzoyl] benzoiuranne, 2-g-butyl-3-[5'-chloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl] benzoiuranne, 2-g-butyl-3-[4'-chloro-2'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl] benzoiuranne et 2-(4'-chlorobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxybenzoyl] benzoiuranne.

Les composés contormes à l'invention peuvent exister sous la forme d'isomères optiques en reison de l'existence de

30

. 35

l'atome de carbone Laymétrique dans la chaîne latérale du groupe acyle. La portée de l'invention s'étend à tous les isomères, y compris lus isombresséparés et leurs mélanges.

Les composés de iornule I dans laquelle Re représente as l'hydro, ine at R est un groupe ill(alcoyle intérieur), k(alcoyle initribur), hit(bonzyle), piperiaino, pyrrolidino, morpholino ou succinimido, se préparant selon le schéme suivent:

SCIILL. I

Dans les formules ci-dessus R4, R2, R4, R5, R5, R7 et m possecent les significations précitées et le vest un groupe III (alcoyle inféricur), E(alcoyle inférieur), 131(benzyle), pipéridino, pyrrolidino, morpholimo ou succinimido.

Conformément au moce opératoire esquissé ci-dessus, une hyurox, phényl benzofurumyl cétone de formule Il est transforace un composé époxydé intermédiaire III dont le cycle époxy est ensuite ouvert par réaction sur une amine appropriée (R_q 'H). Lorsque Rg, Rg or Rg sont de l'hydrogène, les composés époxydés intermédiaires de formule III so préparent par réaction d'un composé de formule II sur une épihalohydrine, telle que l'épichlorhydrine ou l'épibromly-rine, en présence d'unc base, telle que l'hydroxyde de sodium ou le cartoucte de potassium, dans un solvant tel que l'esu, l'éthanel ou l'acétone. Lorsque l'un des symboles R., R. et R, représente un racical méthyle ou éthyle,

20

30

les composés correspondants de formule III se préparent par résetion d'unehydroxyphényl benzofuramyl cétone sur un chloraloène de manière à engendrer une alcényloxyphényl benzofuramyl cétone que l'on époxyde ensuite avec de l'acide m-chloroperbenzofque.

L'ouverture du cycle époxyde des composés époxydés intermédiaires de formule III s'effectue, de préférence, dans la quantité minimale d'un solvant, tel que l'éthanol ou avec un excès d'amine servant de solvant, dans une bombe de Parr, à une température variant d'environ 25 à environ 150°C, pendant une durée va-10 riant d'une à environ 48 heures.

Les propanolamines engendrées sont isolées et purifiées, telles quelles, selon des techniques classiques comprenent une extraction par solvant, des procédés de cristallisation et de chromatographie ou bien ces propanolamines sont isolées sous la 15 forme de sels d'addition d'acides correspondents qui sont engendrés avec des acides organiques et minéraux conformément à des procédés bien connus des spécialistes. Ainsi, une solution de l'auine dans de l'éther ou un alcool, tel que le méthanel ou l'éthanol, est traitée par une solution d'un acide organique ou 20 minéral dans un solvant miscible à l'eau, tel que l'acétone ou l'éthanol, avec isolement du sel par concentration et refroidissement, ou dans un solvant non miscible à l'eau, tel que l'éther ou le chloroforme, le sel souhaité se séparant directement. Comme eremples de sels organiques de ce genre, on peut citer ceux avec 25 les acides maléique, fumorique, benzolque, ascorbique, pomolque, succinique, hexamique, oxalique, bisméthylènesalicylique, néthanesulfonique, éthanedisulfonique, acétique, propionique, tartrique, salicylique, citrique, gluconique, lactique, malique, mandélique, cinnamique, citraconique, aspartique, stéarique, palmiti-D que, itaconique, glycolique, p-aminobenzolque, glutanique, benzène sulfonique et théophylline softique, aussi bien que ceux avec des &-halothéophyllines, par exemple, la 8-bronothéophylline. Comme exemples de sols minéraux, on peut citer ceux avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, sulfamique, phos-D phorique et nitrique. Il est évident que l'on peut également préperer ces sels selon le procédé classique de double décorposition de sels appropriés, ce procédé étant bien connu des spécialistes. Los sels peuvent être puriliés selon les procédés classiques décrits plus heut.

au cours de la réaction du composé II sur de l'épichlor-

hydrine, il se forme équiement un composé de fermule IV:

Le rapport au composé III au composé IV varie et dépend de mainsi que de la nature des symboles R₄, R₂ et R₄, de leurs positions relatives et de la base utilisée pour réaliser la réaction. On sépare les composés III et IV solon des procédés chromatographiques classiques réalisés sur colonne humide on sèche. Les composés de formule IV peuvent se transformer en composés époxydés intermédiaires de formule III en agitant une solution du composé IV dans une solution aqueuse de dioxanne contenant une base, telle que de l'hydrox, de de sodium, pendant une à environ 12 heures, à une température d'environ 25 à environ 100°C; on pout aussi faire réagir des composés sur une amine de la maière précédemment décrite afin d'obtenir directement les composés correspondants de forsule I.

Les hydroxyphényl banzofurannil cétones servant de matières de départ pour la mise en oeuvre du procédé esquissé sur le schéma I, dans lesquelles R₂ est en position 2 et R₃ est en position 3 du noyau benzofuranne (V), sont soit des composés connus, soit préparés de la monière esquissée ci-dessous:

 $\begin{array}{c} \text{SCHLIA II} \\ \text{HO-C} & \xrightarrow{\text{OH}} & \text{CI-C} & \xrightarrow{\text{OCH}_3} & \text{CI-C} \\ (R_4)_{\text{B}} & \text{CI-C} & \xrightarrow{\text{C}} & \text{CH}_2 \\ \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{SCHLIA II} \\ \text{COCH}_3 & \text{CI-C} & \text{CI-C}_4 \\ \text{CI-C} & \text{CI-C}_4 \\ \text{R_4} & \text{R_5} & \text{CI-C}_4 \\ \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{CH} & \text{CH} \\ \text{R_5} & \text{CI-C} & \text{CH}_4 \\ \text{R_7} & \text{CI-C} & \text{CH}_4 \\ \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{CH} & \text{CH} \\ \text{CI-C} & \text{CH}_4 \\ \text{R_7} & \text{CI-C} & \text{CI-C}_4 \\ \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{CH} & \text{CH} \\ \text{CI-C} & \text{CH}_4 \\ \text{CI-C} & \text{CI-C}_4 \\ \end{array}$

Conformément au schéma II, un acide hydroxybenzolque est méthylé selon des procédés classiques, par exemple, à l'aine de sulfate de diméthyle, transformé en chlorure d'acide correspondent avec du chlorure de thionyle et ensuite employé pour acyler un noyau benzofuranne selon des procédés classiques, per excaple en présence de chlorure stannique, dans un solvant, tel que le chlorure de

methylène ou le sulfire de carbone. Les methoxyphényl beuzofuranmyl cétones sont dénéthylées selon des procédés connus, par exemple en utilisant du chlorhydrate de pyridine ou du tribrosure de bore. Ces procédés et d'autres encore sont décrite par Buu-Hei et coll., <u>J.Chem.Cos</u>. 5393 (1955), 625 (1957), 2593 (1957), 473 (1964), ainsi que cans le brovet japonais 2462/64.

On peut encore préparer les hydroxyphényl benzolurannel cétones de départ par addition d'un hologénure de méthoxyphényl magnésium a un 3-cyanobensoluranne, cette addition étant suivie de l'hydrolyse et de la déséthylation subséquente, réelisée de la munière décrite précédennent.

Les noyaux bensoluranse utilisés comme matières de départ pour le mise en oeuvre du procédé esquissé dans le schéme II
sont soit des composés commus, soit préparés selon l'un des pro6 cédés généraux servant à la synthèse de pansolurannes, décrits
par luu-Hoi et coll., ci-cessus, l'anter, J.Amer.Chan.Coc. 73:072
(1951), Eisuphi et cell., J.Cham.Coc. 3000(1955), Grinev et coll.,
Zhur.Coshchai litie. 27:1017 (1957) et Costro et coll., J.Cr..Cham.
25:13313 (1903), 31:4071 (1900), hoda, Chamistry of Carton Compounds Vol. 17-a, 100-191, ciusi que dans le brevat tranquis
1.537.200.

Four preparer les composés de formule I dans laquelle R2 est en position 3 et his est en position 2 du nojeu benzofuranne, les hydrox; phémil benzofurannyleétours voulues de départ acrount à la mise en ocurre du procédé esquissé acre le schéra 1 sont soit des composés connue, soit préparées selon le procédé de Buulloi et coli., <u>J.Chem. de</u>. 2093 (1955) et 2593 (1957) esquissé dans le schéra III:

SCH / 111

La réaction d'un actue salicylique ou d'une g-hydroxyphényl cétone our une a-bre: acétophénone substituée, en présence d'une base, stivie d'une déséthylation réalisée de la sanière désite plus laut engenure les hydroxyphényl benzofuranyl cétones de terrule VI.

Les composés de fortule I dans inquelle R, est au brome, 1: E est dant i 2, h est us l'hydrogène et h est k' tel que déclic cl-acusar, pruvent se préparer pur truitement des hydroxyphonia bonzofusa. michienes correspondentes cand lesquelles RA est de l'hydrogine per du prome dans de l'acide acétique, ce 20 traicement étant ruivi de la forration d'un époxque et de l'ouverture subséquente en cycle époxyde avec un composé de formule In 'm. to manione similaire, lo traitement des hydroxyphonyl benzofurninylefiches deus lesquelles R. est de l'hydrogène, par du i-bromesuccinimica arms ou cindthy horasside engumes les composer de termul. Il unne lequelle R. est du brome et m est égal à 1. 25 Lorsque he es en chiere et h est égal à 2, les corposés de formule II penvent se préparer par réaction des hydroxyphényl benzoruians) cétonis dans lesquelles E. est de l'hydrogène sur de l'm pochiorite de potessime dans du acthenol et une bese aqueuse.

30

les composés compormant l'invention dans lesquels R₆ est un groupe alesmoyle in drieur et R₉ est un redical N(alesmoyle inférieur) (alesmoyle inférieur) se préparent à partir des composés correspondants de inférieur) anne laquelle R₆ est de l'hydrogène et R₉ est un groupe l'E(alesle inférieur), solon des procédés clessiques, par example, par réaction au emposé hydroxylé sur un anhydries d'acte alesmolque inférieur ou un halogénure d'alection) è inférieur, au cours de cette réaction se ierment également les composés correspondants de formule I dans laquelle R₆ est un groupe l'E(alesque intérieur). On dépure des procédés

obromatographiques usuels. Laraque Ru est de l'hydrogène et Re est un groupe Mi(alegle intérieur), pipéridine, pyrrolidine, morpholino ou succinimido, le traitement par un anhydride d'acide alcanolque inférieur ou un halogénure d'alcanoyle inférieur engen-5 dre les composés de formule I dans laquelle $R_{\rm H}$ est un groupe alsenoyle inférieur. L'hydrolyse basique de composés II,0-di-(alcanoyinférieurs conformes à l'invention engendre les composés correspondants de formule I dans luquelle R est de l'hydrogène et Ro est un groupe MH(alcanoyle inférieur) (alcople inférieur).

L'activité vasodilatatrice sur les vaisseaux coronaires et les effets anti-hypertension des composis représentés par la Formule I se démontrent sur des chiens par l'accroissement du flux sanguin coronarien avec une diminution concemitante de la pression sanguine artérielle moyenne, après administration per la 15 voie intraveineuse des composés selon l'invention en doses variant d'environ 0,5 à environ 5,0 mg/kg. Ces paramètres se mesurent de la manière alivante:

Des chiens bâtards adultes (13-10 kg) sont protraités par une injection sous-cutanée de 2 mg/kg de sulfate de morphine, 20 suivie dans l'heure de l'administration intreveineuse de 1-1,5 ml/ kg d'uno solution aqueuse contenant 1,5, de chloralose et 20, d'uréthene. On seministre des doses supplémentaires de morphine et de solution equeuse de chlorelose-uréthane afin de maintenir une intensité adéquate et uniforme d'anesthésie. On introduit un 25 cathéter dans la carotide et on le connecte à un transducteur de pression Sanborn afin de mesurer la pression sanguine artérielle. On introduit également un cathéter dans la veine fémorale afin d'administrer une solution du composé à tester ou de son sel, ainsi qu'une anesthésie supplémentaire. On pratique une thoraco-30 tomie gauche à hauteur du quatrième ou du cinquième espace intercostal, on déplace le poumon, on ouvre le péricarde et on isole l'artère coronaire circonflexe afin de pouvoir mesurer le débit senguin coronarien, un "serre-nocud" étant apposé sur l'extrémité distale de l'artère esin d'obtenir le débit zéro. On mesure le 35 débit sanguin coronarien à l'aide d'un flux mètre électromagnétique Statham et d'une conde Plo (115).

Au surplus, nontreux sont les composés conformes à l'invention, par excaple, coux représentés par la tormule I dans laquelle R, est de l'hydrogène, R, est un groupement

-C-CH2-C-CH2R3 ON -C-CH2R4S

R_C est de l'hydrogème ou le radical méthyle et R₀ est un groupe NH(alogée iniérieur), N(alogée iniérieur)₂ eu NH(bensyle) qui inhibent ou atténuent également l'effet chronotrope de la tachyeardie induite à l'isoprotérénol après administration des nouveaux composés à des chiens en doses d'environ 0,63 à environ 5,0 mg/kg par la voie intreveineuse. Abad et coll. Acta Phaymetol. et Toxicol. 25:85 (1967) ont établi une corrélation entre l'inhibition de la tachycardie induite à l'isoprotérénol et l'u-

Les apécialistes comprendrant parfaitement bien que pour déterminer les quantités du composé conforme à l'invention néons-saires à l'obtention de l'eifet thérapeutique souhaité unes engendrer d'effets secondaires toxiques, il faut tenir compte de l'activité du composé aussi bien que de la taille du sujet traité.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans pour autant limiter cette dernière. Les températures qui figurent dans ces exemples sont exprimées en degrés celaius saus apécilication contraire.

Lorsqu'ils sont formés, on peut transformer les sels d'addition d'acides en amines libres correspondentes en traitant une solution du sel dans de l'eau, un mélange de chloroforme et d'eau ou un mélange de benzène et d'eau, par une solution aqueuse à 10... d'hydroxyde de sodium, de carbonate de sodium ou de bicarbonate de sodium, jusqu'à rendre le mélange alcalin, ce traitement étant suivi de l'extraction de l'amine par du benzène ou du chloroforme. Les sels autres que les chlorhydrates peuvent être transformés en sels correspondants de l'acide chlorhydrique en faisant passer une solution du sel dans du méthanol ou de l'éthanol à travers une colonne échangeuse d'ions chlorure au type amberlite IRA-461.

Exemple 1

2-g-tutyl-3-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxybenzoy17-benzofurenne.

A une solution de 8,7 g, (0,03 mole) ou 2-n-but;1-5-

(4'-bydrexy benney1) bennefurenne dens 100 ml d'eau semicant

1,4 g (0,035 mele) d'hydroxyde de sedium, en a ajouté, goutte à
goutte, 4,0 g (0,044 mole) d'dyichlerhydrine. On a agité le mélange réactionnel perté au reflux pendant une heure, puis en l'a
perfoidi et extrait par au chloroforse. On a lavé les extraits
avec de l'eau e: une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on les a séchés (1g20) et concentrés de laçon à obtenir un
mélange de 2-g-buty1-3-[4'-(2,3-dpoxy)propoxybensoy1] benneet de 2-g-buty1-3-[4'-(2-hydroxy-3-chloro)propoxybensoy1] -benneturenne que l'en a séparée par chromotographis sur colonne siche
d'alumine, en se servant de chloroforne comme éluent.

On a dissous la chlorhy-rine produite dans une solution aqueuse de 10; de diemanne contenent un excès d'un équivalent me-laire d'hydroxyde de sodium et en l'a agitée à 25° pendant deux heures alin de réaliser la conversion en époxyde possédent un point de fusion de 61-62°.

On a chauff use solution de 1,3 g.(0,004 nole) de 2-pbutyl-3-/G'-(2,3-6poxy)prepaybenzoyl/benzofuranse et de 25 ml
d'isopropylamine dans 20 ml d'éthanol dans une bombe de Parr à
une température de 120°, pendant 12 heures. Après refroidissement, en a chassé le solvant et l'excès d'amine sous vide de iaçon à obtenir le composé indiqué dans le titre que l'en a dissous
dans de l'éther et traité par une solution éthérée d'acide chlarhydrique jusqu'à obtenir un pH de 2-4. On n recueilli le sol précipité et en l'a recrittallisé dans un mélange u'isopropunol et
d'éther isopropylique de fagon à obtenir le composé indiqué dans
le titre sous la forme de sal avec l'reide chlorhydrique pousédant un point de fusion de 1,3-125°.

On a cissous le sel dans la quantité minimale a'esu à laquelle en avait ajouté du chloroforme. On a ajouté une solution aqueuse à 10, de cartonate de sodium, sous agitation, juaqu'à ce que la solution iût distinctement basique (pH 9-11). On a séparé les couches, on a extrait la phase aqueuse de monière répétée avec du chloroforme et en a lavé les extraits réunis avec de 1'eau, on les a séchés (Falo₄) et en les a concentrés de façon à obtenir le composé indiqué dans le titre.

On a également préparé le composé indiqué dans le titre en chauffant une solution de 2-g-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-chloro) propoxybenzoyl]benzofuranne (chlorhydrine produite) dans de 1'6-40 thanal avec de l'isopropylamine, de la manière décrite plus haut.

RWENT PUBLICATIONS LT

Exemple 2

2-n-but; 1-3-/3', 5'-diifo-4'-(2-hydroxy-3-t-butylemino)-propoxy-benzo: 1/be..zozurenno.

On a sgitt un mélange de 10,3 g (0,02 mole) de 2-n-but;13-(3',5'-ditodo-4'-hydrox; benzoyl) benzofuranne, de 1 g (0,025 mo1e) d'h; drox; de de sodium et de 3 g d'épichlorhydrine dans 160 ml
c'eau, à une température de 20°, pendant 12 heures. On a extrait
le mélange par du chloroforme et on a lavé les extraits avec de
l'eau, on les a séchés (1g304) et concentrés de 1sçon à obtenir
un mélange de 2-n-but;1-3-[3',5'-ciide-4'-(2,3-époxy) propox; benzoyl] benzofuranne et de 2-n-butyl-3-[3',5'-difodo-4'-(2-hydroxy3-chloro) propox; benzoyl] benzofuranne que l'on a séparés par chromatographie sur colonne sèche d'alumine, en se servant de chlorure de méthylène comme éluant.

On a agité une solution de 1 g (0,0017 mole) de 2-n-bu
15 tyl-3-2'.5'-diiodo-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl benzoiuranne et
de 10 ml de t-butylemine dans 50 ml d'éthanol à la température
de 25°, pendant 24 heures. On a chassé le solvent et l'excèr
d'amine sous vide de iaçon à obtenir le comporé insiqué dans le
titre que l'on a transferzé en sel avec l'acide chlorhydrique de

20 la façon décrite à l'exemple 1.

Exemple 3

2-11-but; 1-3-24'-(2-hydroxy. 3-pipéridino)propoxybenzoy17-benzo-

On a porté une solution de 2-n-but; 1-3-[4'-(2,3-époxy) propoxy benzo; 1] benzoruranne et d'un encès de pipéridine dans de l'éthanol au reflux pendant 12 heures. Le concentration sous vi-ce e permis d'obtenir le composé insigné dans le titre que l'en a cissous dens ce l'éthanol et tronsferné en son sel evec l'acide chorhycrique, selon le procédé cécrit à l'exemple 1, le produit obtenu possédant un point ce fusion de 131-133° (éthanoléther).

Exemple 4

Lorsque l'on a substitué de la pyrrolidine, de la morpholine, ou une solution aqueuse à 30, de méthyl amine à la pipéridine mise en ocuvir dans le procédé décrit à l'exemple 3, on a obtenu respectivement du 2-1-out, 1-3-4'-(2-hydroxy-3-pyrrolidino)propox; benzo; 17 ocuzoi uranne, que 2-1-but; 1-3-4'-(2-hydroxy-3-morpholino)propox; benzo; 17 benzoiuranne et du 2-1-but; 1-3-4'-(2-hydroxy-3-méthylamino)propox; benzo; 17-benzoiuranne.

On a transfermé les bensofurannes substitués préparés si-dessus en leurs sels avec l'acide hexamique, par addition d'une solution à 10% d'acide hexamique dans de l'éthanol à une solution de l'amine dans de l'éthanol également.

5 Lyomolo 5

2-n-butyl-3-/4'-(2-hydroxy-3-t-butylamino)propoxybenzoyl7-benzofu-

On a préparé le composé inaiqué dans le titre en substituant de la 1-butylemine à la pipéridine dans le procédé décrit à l'exemple 3. On a préparé le sel correspondant avec l'acide chlorhydrique de la manière décrite à l'exemple 1, le produit ainsi obtenu possédant un point de fusion de 122-123°(éthanol).

2-n-buty1-3-/4'-(2-hydroxy-3-succinimido)propoxybenzoy17-benzo-

On a chauffé au reflux un mélange de 6,0 g (C,C24 mole)

15 de 2-n-butyl-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl] benzofuranne et 2,5 g

(0,025 mole) de succinimide dans 100 ml d'éthanol contenant 1 ml

de pyridine, sous agitation pendant 22 heures. On a refroidi le

mélange réactionnel jusqu'à la température ambiente, puis on l'a

réfrigéré pendant 12 houres. On a recueilli le précipité par fil
20 trațion, on l'a lavé à l'éthanol et à l'éther et on l'a séché de

façou à obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un

point de fusion de 127-150°(éthenol).

Execule 7

2-1-but; 1-3-23',5'-dibromo-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propo-

A une colution de 15 g (0,051 mole) de 2-n-tutyl-3-(4'hydroxybenzojl) benzofurzune dans 150 ml d'un mélange 1:1 d'acide
acétique et d'eau, on a ajouté, goutte à goutte, une solution de
6,5 g de bronc dans 20 ml d'acide acétique. On a agité le mélange
réactionnel à 25° pendant trois heures, puis on l'a filtré et on
30 a lavé le produit solide avec de l'eau, une solution aqueuse de
bisulfite de sodium, une solution aqueuse à 5, de bicarbonate de
sodium et de nouveau avec de l'eau. On a chromatographié le produit
brut sur de l'alumine avec un mélange 2:1 de chloroiorme et de
méthanol comme éluant de façon à obtenir du 2-n-but; 1-3-(5',5'35 dibrono-4'-hydroxybenzojl) benzofuraume.

On a chauffé un rélange de 7 g (0,014 mole) de 2-n-butyl-3-(3',5'-dibrono-4'-hydroxybenzoyl)benzo.hrenne de 1g (0,025 zole) d'hydroxyde de sodium et de 15 ml d'épichlorhydrine dans 160 ml A TIONS LTD

d'eau, au reflux pendant une heure. Après refreidissement, en a ajouté du chloroforme au mélange réactionnel et en a apparé les couches. On a lavé la phase organi-me avec de l'eau, on l'a séchée (lia_20_4) et on l'a concentrée de façan à obtenir un mélange de 2-n-butyl-3-[3',5'-dibroso-4'-(2,3-époxy)propoxybez-zoyl7benzofuranne et de 2-n-butyl-3-[3',5'-dibroso-4'-(2-hydro-xy-3-chloro)propoxybenzoyl7benzofuranne. On a séparé le mélange par chromatographie sur colonne sèche d'alumine en se servant de chloroforme comme éluant et en a transformé la chlorhyurine en composé épox; de supplémentaire, de la manière décrite à l'example 1.

On a chaufié du 2-g-butyl-3-5',5'-dibrouc-4'-(2,3-4pcxy) propoxybenro; l'benzoiurenne (3,6 g. 0,000 nole) avec 25 ml 6'1-sopropylanine dans une bombe de Perr û 60° pendant deux heures. Après refroicissement, on a concentré le mélango réactionnel sous vide et on a chromatographié le résidu sur de l'alumine en se servant de chloroforme commo fluent, afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un point de fusion de 112-113°(éther).

20 ixemple 6

5

10

2-n-butyl-3-6'-brome-4'-(2-hydroxy-3-isopropylanino)propory-benzo: 1/benzofuranne

On a porté un mélange de 10,0 g (0,034 mole) de 2-n-butyl-3-(4'-hydrexybenzoyl)benzofurenne et de 6,1 g (0,034 mole)
de M-bronosuccinimide dans 150 ml de diméthylformamide humide,
au reflux pendant 12 heures. On a versé le nélange réactionnel
dans de l'eau et on l'a extrait à l'aide de chloroforme. On a
lavé les extraits de manière répétée avec de l'eau, puis en les
a séchés (MagSO4) et concentrés de façon à obtenir du 2-n-butyl3-(3'-bromo-4'-hydro::ybenzoyl)-benzofuranne.

On a transferré du 2-n-butyl-3-(3'-brono-4'-hydroxyben-zoyl)benzoiuranne en 2-n-butyl-3-(3'-brono-4'-(2,3-6poxy)propo-xybonzojl/benzoiuranne par traitement avec de l'épichlorhydrine selon le procédé de l'exemple 7.

On a chaufié l'époxyde (4 g, 0,009 role) avec 20 ml d'isopropylatine à 60° pendant 2,5 heures de la manière décrite dans les exemples 1 et 7, afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exerple 9

¥

2-n-sutyl-3-[3'-methyl-4'-(2-h; wroxy-3-isopropylemino)propoxybenzo: 1/5;nzofuremne

On a chaufié une solution de 11,5 g (0,07 mole) d'acide

DATIONS LTD

3-methyl-4-methoxybensolque et de 10,7 g'(0,05 mole) de chlorure de thionyle dans 60 ml de chlorure de methylène au reflux, au bain de vapeur, pendant deux heures. La concentration sous vide et la distillation du résidu ont donné du chlorure d'acide 3-me-5 thyl-4-methoxybensolque, point de fusion 37-39°.

A une solution refroidie et agitée de 10,0 g (0,050 mole) de chlorure d'acide 3-mithyl-4-mithoxybenzolque et de 9,4 g (0,054 mole) de 2-g-butylbenzoluranne dans 40 ml de sulfure de carbone, on a ajouté, goutte à goutte et en l'espace de 20 minutes, 26,2 g (0,108 mole) de chlorure stannique. L'addition terminée, on a chauffé le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiente et on l'a agité pendant éeux heures. On a ensuite versile mélange sur 100 ml d'eau glacée et on l'a agité pendant une beure. On a chassé le solvent, on a extrait le produit à l'aide de chloroforme et on a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (lic_20,0) et concentrés sous vide de façon à obtenir du 2-g-butyl-3-(3'-méthyl-4'-méthoxy nzoyl)benzoluranne.

Du 2-n-but; 1-3-(3'-méthyl-4'-méthox; bunzo; 1) bunzofuranne (17,5 g, 0,05 molu) a été combiné à 50 g de chlorhyurute de pyridine fraichement distillé et le mélange a été chaufé au reflux pendant une heure. On a versé le mélange chaus, sous ogitation, sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique dilué et on a recueilli le précipité de façon à obtenir du 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-hydroxybenzoyl) benzofuranne.

On a prepare Gu 2-n-butyl-3-[3'-methyl-4'-[2,3-6poxy) propoxy benzoyl/benzofuranne à partir de 2-n-butyl-3-(5'-methyl-4'-hydroxybunzoyl)benzofuranne et dépichlorhydrine, de la manière décrite à l'exemple 7.

L'ouverture du cycle (pox; ou composé (poxydé avec de -30 l'isopropylamine, réalisée de la manière décrite à l'example 7, a donné le composé indiqué dans le titre.

Exemple 10

25

2-n-butyl-3-/3',5'-diréthyl-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-pro-

A un mélange refroidi (bain de glace) de 9,4 g (0,054 mo35 le) de 2-g-butylbenzoiuranne et de 11,5 g (0,055 mole) de chlorure d'acide 3,5-discthyl-4-méthoxybenzoique dans 100 ml de
chlorure de méthylème, en a ajouté, goutte a goutte, 26,7 g
(0,11 mole) de chlorure stannique. On a laissé le mélange réactionnel se réchaulier juiqu'à la température ambiante, puis on
40 l'a agité pendent doux houres. On a anguite lentement ajouté de

3-adthyl-4-adthoxybenzolque et de 10,7 g'(0,09 mole) de chlorure de thionyle dans 60 al de chlorure de adthylène au reflux, au bain de vapeur, pendant deux heures. La concentration sous vide et la distillation du résidu ont donné du chlorure d'acide 3-adthyl-4-adthoxybenzolque, point de fusion 37-39°.

A use solution refroide et agitée de 10,0 g (0,050 mole) de chlorure d'acide 3-méthyl-4-méthoxybenzolque et de 9,4 g (0,054 mole) de 2-g-butylbenzoluranne dans 40 ml de sulfure de carbone, en a ajouté, goutte à goutte et en l'espace de 20 minutes, 26,2 g (0,108 mole) de chlorure stannique. L'addition terminée, en a chauffé le mélange réactionnel jusqu'à la température ambiente et en l'a agité pendant ceux heures. On a ensuite versile mélange sur 100 ml d'eau glacée et en l'a agité pendant une beure. On a chassé le solvent, en a extrait le produit à l'aide de chloroforme et en a lavé les extraits avec de l'eau, en les a séchés (lie_2504) et concentrés anus vide de façon à obtenir du 2-g-butyl-3-(3'-méthyl-4'-méthoxy nzoyl)benzoluranne.

Du 2-n-but; 1-3-(3'-acthyl-4'-méthox; bunzo; 1) bunzo furanne (17.5 g, 0.65 mole) a été combiné à 50 g de chlorhyurute de pyridine fraîchement distillé et le mélange a été chauffé au reflux pendant une heure. On a versé le mélange chaux, sous agitation, sur un mélange de glace et d'acide chlorhydrique dilué et on a recueilli le précipité de façon à obtonir du 2-n-butyl-3-(3'-méthyl-4'-hydroxybenzoyl) benzo furanne.

On a prepare du 2-n-butyl-3-[3'-methyl-4'-[2,3-spoxy) propoxy benzoyl/benzofuranne à partir de 2-n-butyl-3-(3'-methyl-4'-hydroxybunzoyl) benzofuranne et dépichlorhydrine, de la manière décrite à l'exemple 7.

L'ouverture du cycle (pox; ou composé (poxydé avec de -30 l'isopropylamine, réalisée du la manière décrite à l'example 7, a donné le composé indiqué dans le titre.

ixemple 10

20

25

2-m-butyl-3-/3',5'-dimithyl-4'-(2-bydroxy-3-isopropylamino)-pro-

A un mélange refroidi (bain de glace) de 9,4 g (0,054 mo35 le) de 2-m-but; benzoiuranno et de 11,5 g (0,050 mole) de chlorure d'acide 3,5-diulthyl-4-méthox; benzoique dans 100 ml de
chlorure de méthylème, en a ajouté, goutte a goutte, 26,7 g
(0,11 mole) de chlorure stannique. On a laissé le mélange réactionnel se réchaulier juiqu'à la température ambiante, puis on
40 l'a agité pendant doux houres. On a anguite lentement ajouté de

- 3700 56

On a chausse we release de 10,4 g (0,052 mole) d'ester méthylique d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzolque et de 3,5 g (0,09 mole) d'hydroxide de sodium dans 150 ml d'eau, au restun pendant deux heures. En a restroid le mélange réactionnel et en l'a acidité aver une solution aqueuce à 10, d'acide chlorhydrique de laçon à obtenir de l'acide 3-chloro-4-méthoxybenzolque possédant un point de sunion de 199-202°. On a chaussé l'acide au restux avec du chlorure de thionyle de la manière décrite dans le procédé de l'exemple 9 asin d'obtenir du chlorure a'acide 3-chloro-4-méthoxybenzolque possédant un point de susion de 55-57°.

Du 2-n-but;1-3-(3'-chloro-4'-méthoxy.cuzoyl)benzofurame a été préparé par acylation de 2-n-butylbenzofurame avec du chlorure d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzofque, de la manière décrite à l'exemple 10. Les atades ultérieurs de déméthylation, de formation d'époxyde et a ouverture de cycle du 1-n-butyl-3-[3'-chloro-4'-(2,3-époxy)propoxybenzoyl]benzofurame pour obtenir le composé indiqué dans le titre, ont été réalisés de la manière précédement décrite.

L'addition d'une solution éthérée d'acide exalique à une solution du composé indiqué dans le titre dans de l'éther a donné le sel d'addition d'acide exalique. On a transformé l'exalate en sel evec l'acide chlorhydrique par pussage d'une solution d'exalate de 2-11-but; 1-3-/3'-chlore-4'-(2-hydrexy-5-isopropylamine) proposy-bunxe; l'enzoturanne dans de l'éthanol à travers une colonne dehangeuse d'ions chlorure du type Amberlite IRA-401.

Lxcaple 12

20

2-n-butyl-3-201,51-dichloro-41-(2-hydroxy-3-icopropylanino)-pro-poxylaninoy175cmmoturange

A une suspension de 56,6 g d'hypochlorite de calcium dans 30 225 ml d'eau chaude, on a ajouté une solution de 39,6 g de carbonate de pousseium et de 11,3 g d'hydroxyde de petassium dans 120 ml d'eau. On a bouché le récipient de réaction et en l'a vigoureussement seconé jusqu'a ce que le gel initialement formé devint liquice. On a séparé la matière solice par filtration et en conte ajouté le filtrat d'hypochlorite de polassium aqueux (45,5% 0,35 mole), goutte à goutte, à une solution refroidie (bein de glace) et agirée de 30,3 g. (0,13 mole) de 2-y-but; 1-5-(4'-hydre-xybenzoyl)benzoiuranne dans 200 ml ce métassol et de 100 ml a'une solution réqueuse à 5% c'hyproxyde de médium, une fois l'edution

On a chauffé w. mélange de 10,4 g (0,052 mole) d'ester méthylique d'acide 3-chloro-4-méthoxybenzolque et de 3,5 g (0,09 mole) d'hydrox; de de sodium dans 150 ml d'eau, au reflux pendant deux heures. En a refroidi le mélange réactionnel et en l'a acidité aver une solution aqueuce à 10, d'acide chlorhydrique de 1açon à obtenir de l'acide 3-chloro-4-méthoxybenzolque possédant un point de fusion de 199-202°. On a chaufé l'acide au reflux avec du chlorure de thionyle de la manière décrite dans le procédé de l'excuple 9 afin d'obtenir du chlorure a'acide 3-chloro-4-méthoxybenzolque possédant un point de fusion de 55-57°.

Du 2-n-but;1-3-(3'-chloro-4'-méthoxy.cuzoyl) benzofuranne a été préparé par acylation de 2-n-butylbenzofuranne avec du chlorure d'acide 3-chloro-4-céthox; benzofque, de la manière décrite à l'exemple 10. Les atades ultérieurs de déméthylation, de formation d'épox; de et a ouverture de c; ele du 1-n-butyl-3-(3'-chloro-4'-(2,3-épox;) propossybenzoyl7benzofuranne pour obtenir le composé indiqué dans le titre, ont été réalisés de la manière précédement décrite.

L'addition d'une solution éthérée d'acide explique à une solution du couposé indiqué dans le titre dans de l'éther a donné le sel c'addition d'acide exalique. On a transformé l'exalate en sel evec l'acide chlorhydrique par puscage d'une solution d'exalate de 2-11-but; 1-3-/3'-chloro-4'-(2-hydroxy-5-isopropylamine) proposy-benzo; l'enzoiurenne dans de l'éthanol à travers une colonne dehangeuse d'ions chlorure du type Amberlite IR/-401.

Lxcuple 12

20

2-n-buty1-3-2/,5'-dichloro-4'-(2-hydroxy-3-isopropylouino)-pro-poxylouinov175cumoiuranne

A une suspension de 56,6 g d'hypochlorite de calcium dans 30 225 ml d'eau chaude, en a ajouté une solution de 39,6 g de carbenate de pousseium et de 11,3 g d'hydroxyde de petaseium dans 120 ml d'eau. On a bouché le récipient de réaction et en l'a vigoureusent seconé jusqu'e ce que le gel initialement formé devint liquice. On a afparé la matière solice par filtration et en content ajouté le filtrat d'hypochlorite de polassium aqueux (45,36,0,35 mole), goutte à boutte, à une solution refroidie (bein de glace) et agirée de 30,3 g, (0,13 mole) de 2-y-but; 1-5-(4'-hydre-xybensoyl) benzoiuranne dans 200 el ce addisse de codium, une fois l'edutition solution requeux à 5, c'hyperoxyde de codium, une fois l'edutition

La déschiplation de 2-g-cutyl-3-(3'-adthox; benzo;l)benzofuranse suivie au traiterent au phénol obtenu par de l'épichlorhydrine et de l'ouverture et c, ett (pox;ne subnéquente par
de l'isopropyierine, réalisée de la minière d'erise cans les
camples 9 et 7, a porrise d'obtenir le composé indiqué dans le
titre.

LXC: plc 14

2-11-but; 1-3-2'-(2-b; draxy-3-inoprop; lunino) propoxylenzeylybenzofurum:

L'acplation de 9,4 & (0,054 mole) de 2-g-butylochzofuranne
per 9,9 g (0,050 mole) de chlorure de g-enisoyle, conformément
au procédé décrit à l'exemple 10, à permis d'obtenir du 2-g-butyl3-(2'-méthoxybenzoyl)benzofuranne que l'on à décêth; lé avec du
chlorhyurate de pyridine, de la façon précédement élécrite, afin
d'obtenir du 2-g-sutyl-3-(2'-hydroxybenzoyl)benzofuranne.

On a chouteé un mélaure de 8,54 mole) de 2-g-butyl-benzofuranne.

On a chewife un mélange de 7,5 % (0,625 mole) de 2-n-butyl-3-(2'-hydrox; benzojl) benzoiurezhe, de 25 ml d'épichlorhydrine et de 15,0 % de carbonate de potassium dans 150 ml d'éthanol, du reflux, pendant trois heures. Aprèr refroidissement, on a filtré le mélange réactionnel et on a concentré le liltrat sous vice.

20 On a discous le résidu dans de l'equ of on a extrait la solution aqueuse par du chlorure de méthylène. On a réuni les extraits, on les a séchés (inglo₄) et concentrés de façon à obtenir un résidu huileux que l'on a chromophil sur de l'alumine avec eu chlorofolte servant d'élurit afin c'outenir au 2-11-11/1-1-[2'-(2,3-25 époxy)propoxybenzoy] benzolurante.

On a chaufté le componé éponjué avec de l'isopropjamine de la renière décrite à l'exemple 7, pour objenir le composé inciqué unue le titre.

LXCEPL, 10

20 2-4-bui: 1-3-[4'-chloro-2'-(2-h; crox; -5-1roprop; lemino)-propos; -

La déwithylation de 2-11-Lutyl-3-(3'-méthox; Luxu;'l)benzefurance suivie au traitement au phénol obtenu par de l'épichlorhjurine et de l'ouverture en ejett (poxjue subnéquente par de l'isopropylerine, réalisée de la minière d'erice cens les exemples 9 et 7, a portis d'obtanir le composé indiqué dons le litre.

LXQ. Dle 14

2-11-but; 1-3-[2'-(2-b; droxy-3-100prop; lui:110)propoxyle..xcy]]-Stynograpient,

L'acjletion de 9,4 L (C,C)4 mole) de 2-11-butylumzofurnme to per 9.9 g (C,C50 mole) de chlorure de g-eniso; le, conformément au procédé décrit à l'exemple 10, a permis d'obtenir du 2-n-but; l-3-(2'-méthonybenzoyl)benzofuranne que l'en a déméth; le avec du chlorbjurate de pyridine, de la façon précédement élevite, efin a 'obtemir du 2-n-out; 1-3-(2'-hydrom) benzoyl) benzofuranno.

On a chewise un inclusive to 7,5 5 (0,025 nole) do $2-\underline{n}-b$: 15 tyl-3-(2'-hydrox; benzo; 1) honzoiumo anc, de 25 ml d'épichlorhydrine et de 15,0 g de carbonate de potassium dans 150 ml c'éthunol, au reflux, pendant trois houres. Après refroidissement, on a filtre le méiunge réactionnel et on a concentré le liltrat sous viue.

20 On a dissous le résidu dans de l'ocu et en a extrait la solution equeuse par du chlorure de méthylène. On e réuni les extraits, on les a séchés (ingio) et concentrés de fuçon à obtenir un résieu huiltur que l'on a chromitographic sur de l'alumine avec au chloreferre servent d'Clurat afin d'esteuir du 2-11-patyl-5-22'-(2,3-

25 (pox;)propoxybenzo; 17 benzofurante.

On a chauffe le composé épossaé avec de l'isopropylamine de la renière décrite à l'excupie 7, pour objessir le composé inciqué une le titre.

LKenpl. 10

20 2-1-bu 1-3-[4'-chloro-2'-(2-h) cron; -5-1:oprop; leuino)-propon; by 10: 17. Chio villian

L'ue; h..... .. 13,1 : (0,0%) .. 2-#-201; 1-3-120-4rame per 15.4 g (C.C75 iale) de cilerar d'acte 4-cilere-2reclience to restrict the person of the second and the second of the second sec zolque de chlorere de thion; la de la manière précédement éle-35 crise, comerciones es procéed de l'arcipio 16, o porcio d'econndr en generales (4'ecidoro-2'estima, numera) benevarance. Le cérien, letien, réalisée de la megan précéesime, elerito, a ubant e. i-11-mi, 1-3-(4'-chioro-i'-h, crez; i-nato; 1) c. uru, s...

3-isopropy lamino)-propoxy bonzoy 17 benzofuranne.

Selon des procédés enalogues, l'utilisation d'une quentité équivalente de 3-chloro-1-méthylprophus dens le procédé cidessus, suivie des siedes d'éponymetion et d'ouverture du cycle
époxy du composé éponyal obtenu par l'isopropylamine, a finalesent donné un métange de 2-n-but; l-y-[4'-(2-hydroxy-1-méthyl-3-isopropylamine) propon; venio; [7] homsefurance et de 2-n-butyl-3-[4'(2-hydroxy-3-méthyl-3-isopropylamine) propony benzoy [7 veniorization que l'en a séparés par chromate, naphie sur colonne sèche d'alumint.

1xcrple 16

-5

D

30

Ð

2-/4'-(2-in-cron: ->-izomem.lnuino)propomybennoy17benzofuramie

On a préparé du 2-/4'-(2,3-époxy)propemybenzoj17benzofuranne à partir de 12,0 g (0,050 mole) de 2-(4'-hydroxybenzoy1)benzofuranne, 3,0 g d'hydroxyde de sodium et de 30 ml d'épichloshydrine, solon le procédé décrit dans l'exemple 7.

Che procédé à l'ouverture du cycle éponyce par chauffagu avec de l'isopropylamine de la menière décrite à l'exemple 7,
afin d'outenir le composé indiqué dans le titre posséant un
point de facion de 120°. Le préparation/de l'edite chlorhydrique
e été réalisée de le façon décrite à l'exemple 1, le produit
outent posséant un point de fusion de 156-160° (éthanol-éther).
hearple 16

2-[3'-clilere-4'-(2-hydroxy-3-1coprepylemino)propoxy benzoyl]-

On a préparé au 2-[3'-chlore-4'-(2,3-épon) propontion de benzofureure à partir de 2-(3'-chlore-4'-hydroxybenze; 1)benze-jurance et d'épichlorhydrine, compredent au procédé décrit à l'excepte 7.

On a ouvert le cycle épox; ce par chauffait avec le l'isopropylemine, réalisé de la menière éécrite à l'exemple 7 de façon à obtenir le composé indiqué cane le titre possécant un point de fusion de 117-119° (benuène-hazanne).

A une solution du réactif de Crignard préparée à partir de 4,27 g (C,14 atone-granns) de tournures de mainésium et de 31,0 g (0,13 mole) de 4-iocomisole dans 50 ml d'éther, en sajouré, goutte à goutte, une solution de 10,0 g (0,07 mole) de 3-cyanobenzofurance dans 150 ml s'éther. On a agité le mélange

3-isopropy lamino)-propoxy bonzoy [7 benzofuranne.

Selon des procédés suslogues, l'utilisation d'une quentité équivalente de 3-chloro-1-méthylprophus dens le procédé cidessus, suivie des mindes d'éponymation et d'ouverture du cycle
épony du composé (ponyad obtenu par l'isopropylamine, a finalement double un méthuge de 2-m-butyl-3-icopropylamine) propony venne; [] handefurance et de 2-m-butyl-3-[d'(2-hydromy-3-méthyl-3-isopropylamine) propony bunzoyl] venne furance
que l'en a séponés par chromate, maphie sur colonne soche d'alumine.

1xcrpli 1L

D

20

30

Ð

2-/4'-(2-ip cross - 2-1 compost let ino) proposty bencoy 17 benzo furence

On a préparé du 2-/4'-(2,3-époxy) proposty benzo 17 benzo l'urenne à partir de 12,0 g (6,050 sole) de 2-(4'-hydroxybenzoy 1)benzo furance, 3,0 g d'hydroxyde de sodium et de 30 ml d'épichlorhydrine, solon le procédé décrit dans l'exemple 7.

Che procédé à l'ouverture du cycle éponyle par chauffafie avec de l'icopropylamine de la menière décrite à l'exemple 7,
afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre possédant un
point de faition de 120°. Le préparation/de l'edide chlorhydrique
e été réalisée de le façon éterite à l'exemple 1, le produit
outeur possédant un point de fusion de 156-166° (éthanol-éther).
heavelle 16

2-63'-chiere-4'-(2-byeroxy-3-icopropylemino)propoxy benzoyl]-

On a préparé au 2-[3'-chlore-4'-(2,3-épon) proponitenne de l'épichlorbyarine, componément au procédé cécrie à l'excepte 7.

On a ouvert le cycle épox; de par chauffage avec de l'isopropylamine, réalisé de la manière aécrite à l'exemple 7 de fagon à obtenir le composé indiqué cans le titre possécant un point de fusion de 117-119° (benuène-hazanne). Exemple 20

A une solution du réactif de Crignard préparée à partir de 4,27 g (C,14 atone-granze) de tournurez de magnésium et de 31,0 g (0,13 mole) de 4-iodomisole dens 50 al d'éther, on a ajouté, goutte à goutte, une salution de 10,0 g (0,07 mole) de 3-cyanobenzofurance mans 150 al s'éther. On a agité le mélance

. 22

iureane que l'on a ensuite chauiss avec de l'isopropylatine, de la menière précèdement éscrite, aim d'obtanis du 2-subji-3-stransformé la propropylatine proposition en soit d'actue chlorhystique contraction de la manière éscrite à l'excepte 1, le produit ente-mu possécient un point de jusion de c2-4 (éster-sur act).

hydrexy-3-isopropylatino)prepox, benzey [Juenzofernane pur trestement de 2-propyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofernane pur trestement de 2-propyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofernane evec de 1'épichiorhydrine, ceste opération éaunt auxile de 1'ouventure de 1 ionation épax, de par es l'impropylatine, ce la seçon escrite à 1'example 7.

ixerple 23

Gara ecolo du k-phônja maciumama (7, 1), 6,660 more) evec 7,6 g (6,641 more) de chlorum d'inizoja, 1'rejà tion frant récale le comunificat nu pre écé décrit à 1'excepte 16, ain d'exemi de k-phénji-3-(4'-, mox) conzeja membratisme.

La adrection trained in refection or 2-phonya-3-(n-1), exception and 2-phonya-3-(n-1), except and memory 1) termos and many our and affection in particular termos and according to the control of the control of the compact of the control of the co

where there is a laptice, on a project 1. 3-pi., a-5-fotchiere-4'-(2-19-20-8)-5-1. opropphenden) property of the 171 module the
ne profession of a philosophendente two on enlarge at the
es 3-chiere-4-1. It has a module, acres neglition forms in two as
to absorpt the ten, as to related in the collision period as au
trates one an 2-philosophen for historical (3,5-6,6 m) propensionzo, Then comes where some per historical and the comes are constructed in
procedule the circumstance of a fermal.

1X.: 11. 14

2-in 117, 1- - [1-(2-1., 110x; -3-1 seprep; 10: 1.10); a eposit beare; 1] nerze-

France even 17.5 & (0.103 and) or 2-benz) 2-be

iurane que l'on a ensuite chauiss avec de l'isoprop, la line, de la manière précédement éscrite, ain d'obtanir du 2-sth, 1-3-stransford la propropy la line) propont leuxo; 17 beneouvenne. Ca a transford la proproducine en sel d'écide enlorh, crique correspondant ce la sanière éscrite à l'excaple 1, le produit entemu possédent un point de jusion de 62-40 (éther-strans).

be maibre similaire, on a propert le 2-proppl-3-fit-(2-hydroxy-3-izopropylamino)propox, benzoyl/benzoferanie par traitement de 2-propyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranie avec de l'épichlorhydrine, ceste opération dunt muvie de l'ouverture de le fonction épas, de par ce l'icoprop, lanine, de le ficçon elective à l'example 7.

ixerple 23

On a copic on 2-phonyl. macturance (7, 1%, 6,646 more) evec 7,6% (6,641 more) as chlorare christopic, throjiction function relation contemporal number of afterior discussions par 16, and discussion of 2-phonyl-3-(4)-, moxylenerylamorations.

Lu adrettigartion, le rélection en 2-phénya-3-(n'-hyerenynemes, 1) i en ormanne em au a 'épâchiorigarine en alour rense au coule épan, au mandre aderate anne des exemples 5 eu 7, au la c'ententr au 2-phényà-3-fa'-(2-marchy-3-spéphogyà mino) proposybenreylfactre, manne, point de auton hy-so.

1.8. : ale ; 4

2-land; 1-,-[44-(2-1, arox; -3-1seprep; 16: 1ac); a open; beare; 17 acree-

Production at 20,1 (0,05, more) to 2-benz, 2-benzel
rather even 17,5 g (0,103 to 2) we children d'unicople, réalitée comment étant on produé afert, à l'exemple 10, a commé du 2-benz, 2-3-(4'-id' mon, conse; l) benzelant une que l'en a célétiq lé avec en chiefiquest ne principe pour obtenir eu 2-benz, 1-3-(4)useren;---nze; l) benzelant une, point de rusion 14-149°.

A une solution de 42,0 g, (0,16 mole) de 2-(4'-chlorobensoyl)bengefurence dens 400 al d'éthenol et on a cheuffé le aélange réactionnel eu reflux jusqu'au lendemin. On a concentré la solution sous vide, on y a ajouté du chloroforme et on a lavé la solution chloroformique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on l'a séchée (heso,) et on l'a concentrée de laçon à obtenir l'hydrazone correspondante. On a dissous l'hydrazone dans 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec et on a ajouté cette solution, goutte à goutte, et en l'espace de 4 heures, à une suspension de 36,4 g (0,32 mole) de 1-butylate de potassium dens 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec. On a versé le mélangu réactionnel dans 500 al d'eau et on a extrait la solution aqueuse par du chloroforme. On a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (FigSO4) et concentrés sous vide de façon à obtenir au 2-(4'-chlorobenzyl)-benzofuranne que l'on a purifié par chroantographie sur du gel de silice en su servant de tétrachlorure de carbone comme éluant.

L'acylation de 2-(4'-chlorobenzyl)benzofurame par du chlorure d'anisoyle a été réalisée de la manière décrite à 20 l'exemple 10. La déméthylation, réalisée avec du chlorhydrate de pyridine de la façon précédement décrite, suivie du traitement du 2-(4'-chlorobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne par de l'épibromhydrine, réalisé conformément au procédé décrit à l'exemple 25 et l'ouverture subséquente du cycle époxyde par de l'isopropylamine, selon le procédé décrit à l'exemple 7, a donné le composé indiqué dans le titre. On a préparé le sel correspondant avec l'acide chlorhydrique de la façon décrite à l'exemple 1, le produit possédant un point de fusion de 115-119°.

30 2-(3'-trifluorométhylbenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)
propoxybenzoyl7bonzofuranne

A une solution de 24,8 g (0,127 mole) de m-trifluorométhylacétophénone dans 20 ml d'éther anhydre, on a ajouté, sous
refroidissement et agitation, 0,15 g de chlorure d'aluminium suhyure et 20,2 g (0,127 mole) de brome. On a concentré le mélange
35 réactionnel sous vide et on a distillé le résidu de façon à ontenir de 1's-bromo-g-trifluorométhylacétophénone, point d'ébullition 135-140° (20 mm.)

La substitution d'une quantité équivalente d'a-broso-mtrifluorométhylacétophénone à l'a-broso-p-chloracétophénone

une solution de 42,0 g, (0,16 mole) de 2-(4'-chlorobenseyl)bensefurence dans 400 al d'éthenel et en a chauffé le mélange réctionnel eu reflux jusqu'au lendemin. On a concentré la solution sous vide, on y a ajouté du chloroforme et on a lavé la solution chloreformique avec une solution aqueuse esturée de chlorure de sodium, on l'a séchée (heso,) et on l'a concentrée de laçon à obtenir l'hydrazone correspondante. On a dissous l'hydrazone dans 100 ml de sulfaxyde de diméthyle sec et on a ajouté cette solution, goutte à goutte, et en l'espace de 4 heures, à une suspension de 36,4 g (0,32 mole) de 1-butylate de potassium dens 100 ml de sulfoxyde de diméthyle sec. On a versé le mélangu réactionnel dans 500 al d'eau et on a extrait la solution aqueuse par du chloroforme. On a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (NgSO4) et concentrés sous vide de façon à obtenir du 2-(4'-chlorobenzyl)-benzofuranne que l'on a purifié par chroantographie sur du gel de silice en se servant de têtrachlorure de carbone comme éluant.

L'acylation de 2-(4'-chlorobenzyl) benzofurame par du chlorure d'anisoyle a été réalisée de la manière décrite à l'exemple 10. La déméthylation, réalisée avec du chlorhydrate de pyridine de la façon précédement décrite, suivie du traitement du 2-(4'-chlorobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl) benzofuranne par de l'épibromhydrine, réalisé conformément au procédé décrit à l'exemple 25 et l'ouverture subséquente du cycle époxyde par de l'isopropylamine, selon le procédé décrit à l'exemple 7, a donné le composé indiqué dans le titre. On a préparé le sel correspondant avec l'acide chlorhydrique de la façon décrite à l'exemple 1, le produit possédant un point de fusion de 115-119°. Exemple 27

30 2-(3'-trifluorométhylbenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)
propoxybenzoyl7bonzofuranne

A une solution de 24,6 g (0,127 mole) de m-trifluorométhylacétophénone dans 20 ml d'éther anhydre, on a ajouté, sous
refroidissement et agitation, 0,15 g de chlorure d'aluminium cuhyure et 20,2 g (0,127 mole) de brome. On a concentré le mélauge
35 réactionnel sous vide et on a distillé le résidu de façon à ontenir de 1's-brome-m-trifluorométhylacétophénone, point d'ébullition 135-140° (20 mm.)

la substitution d'une quantité équivalente d'a-bromo-ktrifluoronéthylacétophénone à l'a-bromo-p-chloracétophénone

l'épichlerhydrine de lagen à obtenir un composé époxydé dont en a ensuite ouvert le cycle époxyde avec de l'isopropylamine, de manière à obtenir du 5-brono-2 (à'-bronophényl)-3-/4'-(8-hydroxy-3-isopropylamine)propox; benzoyl/benzosurene.

2-g-butyl-5-chloro-3-[6'-(2-hyoroxy-3-isopropylamino)propoxy-

On a churifé au reflux un métange de 27 g. (0,16 mole) de 5-chlorobenzofuranne, de 20,5 g. (0,10 mole) d'anhydride butyrique, de 16 g. (0,20 mole) d'acide butyrique et de 5 g. (0,05 mole) d'acide phosphorique, pendant 4 heures, puis on l'a agité à 25° pendant 12 heures. On a alcanelisé le métange réactionnel avec une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium, on a ajouté du chloroforme au mélange et en a séparé les couches. On a lavé la phase organique avec de l'eau, on l'a séchée (hgsu) et en l'a concentrée sous vide de façon à obtenir du 2-butyryl-5-chlorobenzofuranne.

tyryl-5-chlorobengoluranne et ue 35 ml d'hydrazine à 900 dens 70 ml de diffuylène giycol pendant quriques minutes au bain de vapour. On a ensuite ajouté 23,3 g d'hydroxyue de potassium et on a chauffé le mélange réactionnel au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on a ejouté de l'euu au mélange et on s'extrait la solution aqueuse obtenue avec du benzène. On a lavé l'extrait avec de l'eau, une solution aqueuse à 100 d'ocide chlorhydrique et de l'eau, on l'a méané (15804) et on l'a concentré sous vide de façon à obtenir du 2-p-butyl-5-chlorobenzo-furanne, point d'ébullition 70-75° (10-15 mm).

On a acylé du 2-n-butyl-5-chlorobensofuranne (9,5 g, 0,040 mole) par 8 g (0,047 mole) de chlorure d'anisoyle de la ma
nière décrite dans le procédé de l'exemple 10 de maçon à obtenir du 2-n-butyl-5-chloro-3-(4'-méthoxybunzoyl)bensofuranne. La déméthylation, suivie d'une réaction du 2-n-butyl-5-chloro-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne minsi obtenu sur de l'épichlorhyurine et l'ouverture subséquente du cycle époxyde du composé époxydé formé, à l'aide d'isopropylanine, ont été réalisées conformément aux procédés décrits dans les exemples 9 et 7, de iaçon à obtenir le composé indiqué dans le titre.

15

l'épichlerhydrine de lagen à obtenir un semposé époxydé dent en a ensuite ouvert le cycle époxyde evec de l'isopropylamine, de manière à obtenir du 5-brono-2 (4'-bronophényl)-3-/4'-(2-bydroxy-3-isopropylamine)propox; benzoyl/benzolurano.

2-g-butyl-5-chloro-3-/6'-(2-hyoroxy-3-isopropylamino)propoxy-

On a shoulf au reflux un miange de 27 g. (0,16 mole) de 5-chlorobenzofuranne, de 24,5 g (0,10 mole) d'anhydride butyrique, de 16 g (0,20 mole) d'acide butyrique et de 5 g (0,05 mole) d'acide phosphorique, pendant 4 heures, puis on l'a agité à 25° pendant 12 heures. On a alcanalisé le miange réactionnel avec une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium, on a ajoucé du chloroforme au mélange et on a séparé les couches. On a lavé la phase organique avec de l'eeu, on l'a séchée (hgsu) et on l'a concentrée sous vide de façon à obtenir du 2-butyryl-5-chloro-benzofuranne.

tyryl-5-chlorobenzoiurame et de 31,5 g (0,14 mole) de 2-butyryl-5-chlorobenzoiurame et de 35 ml d'hydrazine à 95% dans
70 ml de diéthylène glycol pendant quelques minutes au bain de
vapour. On a ensuite ajouté 23,3 g d'hydroxyue de potassium et
on a chauffé le mélange réactionnel au reflux pendant 2 heures.
Après refroidissement, on a sjouté de l'out au mélange et on s
extrait la solution aqueuse obtenue avec du benzène. On a lavé
l'extrait avec de l'eau, une solution aqueuse à 10% d'ocide
chlorhydrique et de l'eau, on l'a mécné (1g50) et on l'a concentré sous vide de façon à obtenir du 2-p-butyl-5-chlorobenzofurance, point d'ébullition 70-75° (10-15 mm).

On a acylé du 2-n-butyl-5-chlorobenzofuranne (9,5 g, 0,040 mole) par 8 g (0,047 mole) de chlorure d'anisoyle de la ma
nière décrite dans le procédé de l'exemple 10 de saçon à obtenir du 2-n-butyl-5-chloro-3-(4'-méthoxybunzoyl)benzofuranne. La déméthylation, suivie d'une réaction du 2-n-butyl-5-chloro-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofuranne ainsi obtenu sur de l'épichlorhyurine et l'ouverture subséquente du cycle époxyde du composé époxydé formé, à l'aiue d'isopropylanine, ont été réalisées conformément aux procédés décrits came les exemples 9 et 7, de iaçon à obtenir le composé indiqué dans le titre.

15

au reflux du 2-g-butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-N-acétylisopropylamine) propoxybenzoyl] benzofuranne 4,9 g, (0,01 mole) avec 5 ml d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium dans 20 ml d'eau, pendant une heure. Après refroidissement, on a ajouté du chloroforme au mélange réactionnel, on a séparé les couches et on a lavé la phase organique avec de l'eau, on les a séchées (Na₂SO₄) et concentrées sous vide de façon à obtenir le produit souhaité.

D'une manière analogue, on a pu obtenir les dérivés (2-acétoxy-3-N-acétylamino), (2-acétoxy-3-alcolamino) et (2-hydromy-3-N-acétylamino) des autres (2-hydromy-3-alcolamino)-benzoiurannes aécritz anns le présent mémoire.

IXemple 32

Conformément au procédé de l'exemple 31, l'utilisation d'anhymride propionique au lieu d'anhydride acétique, a donné les produits suivants: 2-n-butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-N-propionylisopropylamino)-propox; benzoyl]benzofuranne, le 2-n-butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne et le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N-propionylisopropylamino)propoxybenzoyl]benzofuranne.

De manière similaire, en utilisant de l'anhydride nebutyrique, on a obtenu le 2-nebutyl-3-[4]-(2-nebutyryloxy-3-Nenebutyrylisopropylamino)propox, benzoyl] benzoiuranne, le 2-nebutyl-3[4]-(2-nebutyryloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl] benzoiuranne
et le 2-nebutyl-3-[4]-(2-hydroxy-3-N-nebutyrylisopropylamino)propoxybenzoyl] benzoiuranne.

De façon analogue, on peut obtenir les dérivés (2-propionyloxy-3-K-propionylamino), (2-propionyloxy-3-cloylamino), (2-hydroxy-3-K-propionylamino), (2-n-butyryloxy-3-K-n-butyrylamino), (2-n-butyryloxy-3-aloglamino) et (2-hydroxy-3-K-n-butyrylamino) des autres (2-hydroxy-3-aloglamino)-benzofurtancs décrits dans le présent mémoire.

Exemple 33

25

30

2-n-butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]-benzofu-

La substitution d'une quantité équivalents de 2-11-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-pipéridino)propoxy venzoyl] benzofuranne au 2-11-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropy lazino)propoxy benzoyl] benzofuranne dans le procédé décrit à l'exemple 31 a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

De la même manière, l'emploi des autres (2-hycroxy-3-

au reflux du 2-g-butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-K-acétylisopropylamino) propoxybenzoyl] benzofuranne 4,9 g, (0,01 mole) avec 5 ml d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium dans 20 ml d'eau, pendant une heure. Après refroidissement, on a ajouté du chloroforme au mélange réactionnel, on a séparé les couches et on a lavé la phase organique avec de l'eau, on les a séchées (Na₂SO₄) et concentrées sous vide de façon à obtenir le produit souhaité.

D'une manière analogue, on a pu obtenir les dérivés (2acétoxy-3-N-acétylamino), (2-acétoxy-3-alcolamino) et (2-hydroxy-3-N-acétylamino) des autres (2-hydroxy-3-alcolamino)-benzoiurannes aécrits dans le présent mémoire. Exemple 32

Conformement au procédé de l'exemple 31, l'utilisation d'anhymride propionique au lieu d'anhymride acétique, a donné les produits suivants: 2-n-butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-N-propionylisopropylamino)-propoxybenzoyl] benzofuranne, le 2-n-butyl-3-[4'-(2-propionyloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl] benzofuranne et le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-N-propionylisopropylamino)propoxybenzoyl] benzofuranne.

Le manière similaire, en utilisant de l'anhydride <u>n</u>-butyrique, on a obtenu le 2-<u>n</u>-butyl-3-[4]-(2-<u>n</u>-butyryloxy-3-R-<u>n</u>-butyrylisopropylamino)propox, benzoyl/benzoiuranne, le 2-<u>n</u>-butyl-3[4]-(2-<u>n</u>-butyryloxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl/benzoiuranne
et le 2-<u>n</u>-butyl-3-[4]-(2-bydroxy-3-R-<u>n</u>-butyrylisopropylamino)propoxybenzoyl/ benzoiuranne.

De façon analogue, on peut obtenir les dérivés (2-propionyloxy-3-K-propionylamino), (2-propionyloxy-3-clcoylamino),
(2-hydroxy-3-K-propionylamino), (2-n-butyryloxy-3-K-n-butyrylamino), (2-n-butyryloxy-3-elogiamino) et (2-hydroxy-3-K-n-butyrylamino) des autres (2-hydroxy-3-alogiamino)-benzofurtanos décrits
30 dans le présent mémoire.

Exemple 33

1.

2-n-butyl-3-[4'-(2-acétoxy-3-pipéridino)propoxybenzoyl]-benzofu-

la substitution d'une quantité équivalents de 2-11-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-pipéridino)propoxy penzoyl] benzofuranne au 2-11-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylazino)propoxy benzoyl] benzofuranne dans le procédé décrit à l'exemple 31 a perzis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

De la même manière, l'emploi des autres (2-hycroxy-3-

D'une manière analogue, lorsque l'on a substitué les quantités équivalentes de 3-chloro-1-pentine au 3-chloro-2-méthylpropène dans le procédé décrit dans l'exemple 17 et que l'on a ensuite traité le produit par de l'actue m-chloroperben-solque pour ensuite chauffer le composé obtenu avec de l'isopro-pylamine selon le mode opératoire décrit plus haut, en a obtenu un adlange de 2-m-butyl-3-[4'-(1-éthyl-2-hydrox)-3-isopropyl-amino)propuxy nouseoyl?benzefuranne et de 2-m-butyl-3-[4'-(3-éthyl-2-hydroxy-3-isopropyl-2-hydroxy-3-isopropylamino)propoxy benzefuranne que l'on a séparés pur chromatographie sur alumine.

Exemple 35

15

Lorsque l'on a substitué une quantité équivalente de diéthylamine a l'isopropylamine ou à la pipéridine dans les actues opératoires éécrits cans les exemples 1 et 3, on a obtenu du 2-n-butyl-3-/4'-(2-hydroxy-3-diéthylamine)propoxybenzoyl/benzo-furance.

D'une amultre une logue, lu réaction de 2-m-buty1-3-[4](2,3-époxy)propoxybenzoy] Denzofurname sur de la di-m-butylamine
a purmit d'obtenir le 2-m-buty1-3-[4]-(2-hydroxy-3-di-m-butylamino)propoxybenzoy] Denzofurname.

De même, la substitution de N-éthyl-N-méthylamine à l'iso-propylamine ou à la pipéridine dans les momen opératoires décrits dans les examples 1 et 3, a permis d'obtenir le 2-N-butyl-3-/4-- (2-hydroxy-3-N-éthyl-N-méthylamine)propoxybe..zo; Nonzoiuranne.

25 Excepte 37

La substitution d'une quantité équivalente d'un des benzofurammes énusérés ci-dessous:

5-bromober.zofurtime

6-chlerobenzefire.me

30 7-chlorobenzosuranne

4-methy 1 benze Suruna

5-methylbenzofurerate

5-6thylbenzolurame

au 5-chlorobenzefuramie dans le procédé de l'exemple 29, suivie d'une réduction à l'hydrazine, d'une acylation, d'une déséthylation, d'une l'orzetion d'époxyde et d'une ouverture du cycle époxyde du composé époxydé forsé per de l'isopropylamine, selon les modes opératoires décrits plus haut, a permis d'obtenir finalement les benzefurances substitués suivants:

oles es

D'une menière analogue, lorsque l'on a substitué les quantités équivalentes de 3-chloro-1-pentène au 3-chloro-2-méthylpropène dans le procédé décrit dans l'exemple 17 et que l'on a ensuite traité le produit par de l'actue m-chloroperben-solque pour ensuite chauffer le composé obtenu avec de l'isopro-pylanine selon le mode opératoire décrit plus haut, en a obtenu un mélange de 2-m-butyl-3-/4'-(1-éthyl-2-hydrox)-3-isopropyl-amino)propoxy sourceyl/benze turnine et de 2-m-butyl-3-/4'-(3-éthyl-2-hydroxy-3-isopropylanine)propoxy benze furnine que l'on a séparés pur chromatographie sur alumine.

Lorsque l'on a substitué une quantité équivalente de dicthy lamine a l'isopropylamine ou à la pipéridine dans les ac-des opératoires éécrits cans les exemples 1 et 3, on a obtenu que 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-dicthylamine)propoxybenzoyl] benzo-furance.

D'une amilire antioque, la réaction de 2-p-buty1-3-[4'-(2,3-époxy)propoxybenzoy]] benzofurnine sur de la di-n-butylatine a permit d'obtenir le 2-n-buty1-3-[4'-(2-hydroxy-3-di-n-butylami-no)propoxybenzoy]] benzofurnine.

De acar, la substitution de li-éthyl-li-méthylamine à l'iso-propylamine ou à la pipéridine dans les soues opératoires décrits dans les examples 1 et 3, à permis d'obtenir le 2-11-butyl-3-[4:-(2-hydroxy-3-1.-éthyl-li-méthylamine)propoxybe..zo; [7bonzofuranne.

25 Excepts 37

La substitution d'une quantité équivalente d'un des benzofurames énumérés ci-dessoun:

5-bromober.zofurtime

6-chlerobungefure.....

30 7-chlorolengosuranne

4-methy 1 benze Surviva

5-methylbenzosurano

5-6thylbenzoiurame

au 5-chlorobenzefuramie dans le procédé de l'exemple 29, suivie d'une réduction à l'hydrazine, d'une acylation, d'une déséthylation, d'une l'exection d'époxyde et d'une ouverture du cycle époxyde du composé époxydé forsé per de l'isopropylazine, selon les modes opératoires décrits plus haut, a permis d'obtenir finalement les benzefurannes substitués suivants:

5-brown-2-n-butyl-3-/4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy-benzoyl/nonzoiuranae

2-11-but; i-e-chle: e-5-24'-(2-h)arexy-5-1sopropy Instino)propoxybenzo, 17:e-ze-ur-me

5 e-1-but; 1-7-culoro-3-21-(2-b) arox; -3-1sopropylamino) propoxytenzoy 17 benzoi uranne

2-M-tut: 1-3-21-(2-Mytrox)-3-isopropy lamino)-propoxybenzoy17-4-Fethyl:oiurame

2-11-tut; 1-5-21'-(2-houroxy-5-leoprop; lamino)-propoxy benzoy17-5-

10 methythemic furnishe

2-1-but; 1-5-eth; 1-5-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylumino) propoxyben-zey 17 bence arange.

Excepte 18

borrque l'on a substitué une quantité équivalente de 5-chlore-l-éthylee.cofuraine au 2-g-butylbencofuraine dans le précédé de l'exemple 10 et que l'on a déméthylé le produit obtenu avec de chlorhyerace de pyridine, cotto opération étant suivie d'un traitement de l'hydrex; phényl bencofuranyl cétone par de l'épichlorhyarine et d'une ouverture subséquente du cycle époxyle de du composé époxydé formé par l'isopropylamine, selon les modes opérateires décrits plus heut, on a obtenu le 5-chlore-2-éthyl-3-[4'-(2-h)arexy-3-iropropylamine)propox; benzoyl7-benzofuraine.

D'air manière similaire, le 3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylhttis /-propoxy.cha., 1/-2-phi.yl-7-trilluorométhylpenzofuranne est
olichu par substitution a'uno quantité équivalente de 2-phényl-7thifluorométhylbenzofuranne au 2-n-butylbenzofuranne dans le procédé décrit à l'exomple 10, le mode opératoire en question étant
suivi des studes de déméthylation, le traitement par de l'épichlephydrine et de chamifage du composé époxydé ainsi formé avec
30 de l'asopropylamine.

Exerple 39

2-n-but: 1-3-/3'-méthoxy-4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy-benze: 17benzelumnuse

On a chautié au reflux un nélange de 17,4 g'(0,1 mole) de 2-n-but; librazoruranne et 19,1 g (0,1 mole) de 4-acétoxy-3-méthoxy-benzonitrile dans 20 ml d'acide trifluoracétique, pendant 3 heures. On a refroidi le mélange réactionnel, on l'a dilué avec 200 ml d'eau et on a extrait la solution aqueuse ainsi obtenue avec de l'éther. On a concentré les extraits jusqu'à nic-

Ż

019675

cité et en a dissous le résidu dans 100 al d'éthenel pour le chauffer ensuite avec 20 al d'une solution aqueuse à 10% de carbonate de sodium pendant 2 houres. On a concentré le mélange, on a extrait le résidu par de l'éther et en a séché las extraits pour les concentrer ensuite sous vide de façon à obtenir du 2-n-butyl-3-(3'-méthoxy-4'-hydroxytenzoyl)-benzofuranne.

On a fait réugir du 2-n-butyl-3-(3'-méthoxy-4'-hydroxy-benzoyl)benzofuranne sur de l'épichlorhydrine et on a chauffé le composé époxydé ainsi obtenu avec de l'isopropylamine de la mulière précédement décrite afin d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 40

2-(4'-aminobouzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)-propoxy-benzovl/benzufurnung

La substitution d'une quantité équivalente d'a-bromo-p15 nitroscétophénone à a-bromo-p-chlorucétophénone dans le procédé
décrit dans l'exemple 26 a permis d'obtenir le 2-(4'-nitrobenzoyl)
benzofuranne.

On a ajouté/du borohydrure de sodium (7,4 g, 0,2 mole) à une solution rapidement agités de 26,7 g (0,1 mole) de 2-(4'-ni20 trobenzoyl)benzefuranne dans du méthenol. On a agité le mélange réactionnel à 25° pendant une heure, puis on l'a refroidi par addition d'eau. On a extrait la suspension aqueuse per du chloroforme, on a séché les extraits (1g804) et on a chassé le solvant nous vide de façon à obtenir du 2-(a-hydroxy-4'-nitrobenzyl)benzo25 furanne que l'on a immédiatement transformé en a-chlorure correspondant par r'iction sur du chlorure de thionyle, 14,3 g (0,12 mole).

On a wgité un mélange de 13,6 g (0,36 mole) de borohydrure de sodium et de 14,4 g (0,05 mole) de 2-(a-chloro-4'-nitroben30 zyl)benzefurane dans 200 ml d'une solution aqueuse à 60% de diglyre, à 50°, pendant quatre houres. On a ensuite refroidi le mélange réactionnel et on a ajouté de l'hexans puis 4,0 g (0,1 mole) d'hydronyde de sodium. On a séparé les couches et on a séché
la phase organique (55504) pour la concentrer ensuite afin d'obte35 mir le 2-(4'-mitrobenz,1)benzofurane.

On a acylé du 2-(4'-nitrobenzyl)benzofuranne à l'aide de chlorure d'anisoyle de la annière décrite à l'exemple 10. La déméthylation réalisée avec du chlorhydrate de pyridine de la façon décrite plus haut, a permis d'obtenir du 3-(4'-hydroxybenzoyl)-2-

Cluby's

(4'-mitrobensyl)bensofuranne.

On a ajouté du 3-(4'-hydroxybenzoyl)-2-(4'-nitrobenzyl)
benzofuranne (57,3 g, 0,1 mole), par petites fractions, à 50,4 g
(0,25 mole) de chierure stanneux dihydraté dans 70 ml d'acide
chlorhydrique concentré. On a chauffé le mélange réactionnel à
50° pendant trois heures, puis en l'a ugité à 25° pendant 12 heures. Le refroidissement (bain de glace) a accéléré la précipitation du sei produit que l'en n recueilli par filtrution et dissous dans de l'enu. On a alcalinisé la solution aqueuse par l'addition d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium et en
l'a extraite par du chloroforme. On a séché les extraits (18304)
et en les a concentrés de façon à obtenir du 2-(4'-aminobenzyl)3-(4'-hydroxybenzoyl) benzofuranne.

Le réection de 2-(4'-aminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)

benzofurame sur de l'épichlorhydrine, suivie de l'ouverture subséquente du cycle époxyde du commoné époxydé ainsi formé par de
l'isopropylamine de la manière décrite plus haut, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 41

20 2-(4'-H, E-diméthylaminobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamino)

On a chauff ou reflux un mélange de 2-(4'-aminobenzyl)3-(4'-hydroxybenzoyl)henzofuranne (34,3 g, 0,1 mole) de 35,5 g
(0,25 mole) d'iodure de méthylo et de 31,8 g (0,5 mole) de carbonute de sodium dans 250 ml d'enu, pendant 3 houres, puis on l'a
refroid jusqu'à 25° et on l'a extrait par du chloroforme. On a
séché les extraits (16304) et en les a concentrés sous vide de
façon à obtenir du 2-(4'-k, N-diméthyluminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenzoyl)benzofurunge.

Le traitement de 2-(4'-11, h-discthy laminobenzyl)-3-(4'hydrox) venzoyl) benzofuranne par de l'épichlorhydrine avec ouverture subséquente du cycle époxyde du composé époxydé ainsi formé
par de l'isoprop; lamine solon des procédés décrits plus haut, :
permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.
Exemple 42

35 2-(3'-anilino)-3-[4'-(2-h)croxy-3-isopropylamino)propoxybenzoyl]
bunzoitrenna

On a versé une solution de 20 g (C,105 mole) d'iodure cuivreux dans 400 ml c'hydroxyde d'amaonium, rous agitution, dans une solution de 15,4 g (0,105 mole) do m-nitrophinylacétylène dans

900 ml d'éthenel. On a laissé reposer le déli 30 minutes, puis on l'a filtré et on lavé le produit obtenu à cinq reprises chaque fois avec co l'enu, de l'éthenol et de l'éther, de façon à obtenir du m-nitrophénylacitylure duivreux.

On a chausse un milaner de 5,3 g (0,024 melu) de g-1000phonol et de 5.0 g (0,024 mole) de pritrophonylmostylure out-Vreux dann 100 ml de pyridine au reilux pendant 7 heuret, cous atmosphère d'azote. On a versé le mélange réactionnes dans de l'eau, on a filtré la suspension aqueuse et on a extrait le fil-10 trat avec du chlorure de méthylène. En a lavé les extraits avec de l'eau, on les a séchés (FCD) et concentrés de laçon à outenir du 2-g-nitrophinglbenzoluru.ne.

L'ac, lation de 2-E-nitrophénylbenzosurunne pur de chlorure d'anisoyle a été réalicée solon le procédé décrit à l'exemple 15 10. La déséthylation par du chlorhydrute de pyridine, réalisée de la saçon précédente... décrite, a permis d'obtenir du 3-(4'hydroxybenzoyl)-2-(5'-nitrophenyl)benzofurnine.

On a préparé du 2-(5'-uninophényi)-3-(4'-h)croxybenzoyi) benzofurenne par réduction du 3-(4'-hydroxybe..zoyl)-2-(3'-1.1..ro-20 phányl)benzofaramo conformáment au procédé décrit à l'excapte 46. La réaction de ce composé sur de l'épichlorh; drine, suivie de Alouverture du cycle époxyde du composé éponydé cansi obtenu par de l'inopropylamine, selon le procédé décrit plus haut, a permis d'obtenir le composé indiqué dans le titre.

25 Exerple 43

2-(3'-1:-éthylunilino)-3-[4'-(2-hydroxy-3-icopropylanino)-propuxybenzos 17 benzo uramo

Le substitution de 32,9 & (0,1 mole) de 2-(3'-anilino)-3-(4'-hydrox; benzoyl) benzofuramno et de 15,6 g (0,1 mole) d'incure d'6thyle au 2-(4'-aminobenzyl)-3-(4'-hydroxybenze;l)benzef..rume 30 et a l'iodure de méthyle respectivement dans le procédé décrit à l'exemple 41, a permis d'obtenir le 2-(3'-N-éthylunilino)-5-(4'hydroxy benzoyl)benzofuranne.

Le traitement du 2-(5'-k-Gthylmillino)-3-(4'-h)aroxylonzoyl)benzefuranne par de l'épichlorhydrine, suivi de l'ouverture 35 du cycle époxyde du composé époxydé minsi obtenu par de l'impropylanine, conformément aux procédés décrits plus hout, a permis d'obsenir le composé indiqué dans le titre.

Exemple 44

Lorsque des quantités équivalentes de o-hydroxyacétophé-

none ou de o-hydroxybe..zophénone ont été substituées au cylaldchyde et que l'a-bromo-p-méthoxyacctophénone a été mubstitué à l'a-bromo-p-chloracétophé:ione, dans le procédé décrit à l'exemple 25, on a finalement obtenu du 3-méthyl-2-(4'-skt).oxybenzcyl)-benzofuranne et du 3-phényl-2-(4'-méthoxybenzoyl)benzofuranne.

La déméthylation du 3-méthyl-2-(4'-méthoxybenzoyl)-bunzofuranne par du chlorhydrate de pyridine, réalisée de la monitre précédemment décrite, suivie d'un traitement du 3-méthyl-2-(4'-hydroxybenzoyl)bonzofuranne par de l'épichlorhydrine et do l'ouverture subséquente du cycle éponyée du composé éponyée intermédiaire par de l'isopropylamine, réalisée de la sanière précédeument décrite, a donné le 2-[ht-(2-hydromy-3-isopropylamino)propostybe..zoy17-3-methylbenzofuranne.

De manière similaire, on a déméthylé du 3-phényl-2-(h'méthom, benzoyl) benzofuranne et en a fait réagir le 2-(4'-hydroxybenzoyl)-3-phénylbenzofuranne sinsi obtenu sur de l'épichlorinyarine, cette réaction étant suivie de l'ouverture du cicle époxyde du composé époxydé ainsi formé par l'impropylamine de In-20 con à obtenir du 2-/4'-(2-hydrox)-3-isopropylamino)-propoxybenzoy17-3-phinyllenzofuramie. Except 45

L'actlation du 5-t-butox,-2-éthylbenzofuramie nvec du chlorure d'anisoyle, selon le procéaé décrit à l'excepte 10, suivic d'une déméthylation, d'une réaction mir de l'épichlorhydrine et de l'ouverture du cycle époxyme du composé époxydé minsi obtenu par de l'isopropylemina, a permis d'obtenir le 5-1-butony-2-6thyl-3-24'-(2-hydroxy-3-1copropylamino)propoxybe..zoy 17 ber.zofurani.e.

De manière similaire, on a ac;16 du 2-(p-6th.oxybenzyl)ben-30 zofuratine et on a déméthylé le 2-(4'-éthoxybenzyl)-3-(4'-méthoxybenzoyl)-benzeibrenne, pais on a traité le produit obtenu par de l'épichlorhydrine et on e provoqué l'ouverture du cycle époxyde au composé aponycé obtemu par l'impropylatime, de luçon à obtenir ou 2-(4'-'thexybehnyl)-3-[4'-(2-hyeroxy-3-isopropylamino)pro-35 poxybenzoy! Junize furalme.

Excuple 46

10

15

25

Loraque l'on a a batifué une quantité équivalence de 4-méthoxy usuzofurenne ou de 5-néthoxy benzofuranne au 5-chlorobenzoieramo cana le procédé aderit à l'excuple 29, on a obtenu du 40

RWENT PUBLICATIONS LTD.

2-n-butyl-4-methoxybenzofuranne et du 2-n-butyl-5-methoxybenzo-

La réaction des 2-n-butyl-4- et 5-méthoxybenzofuranneus ur du 4-acétoxybenzonitrile et l'hydrolyse des produits obtenus avec une solution aqueuse de carbonate de sodium, selon la procédé décrit à l'exemple 39, suivie d'une réaction des 2-n-butyl-3-(4'-hydroxybenzoyl)-4- et 5-méthoxybenzofurannes ainsi formés sur de l'épichlorhydrine et d'ouvertures subséquentes des cycles époxydes des composés époxydes obtenus par l'isopropylamine, réalisées de la façon précédemment décrite, a respuctivement donné le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamine) propoxybenzoyl]-4-méthoxybenzofuranne et le 2-n-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-isopropylamine) propoxybenzoyl]-5-méthoxybenzofuranne.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule de structure sui-

venter

$$R_1 - R_2$$

dans laquolle

R₁ est de l'hydrogène, un halogène, un radical alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou trifluorométhyle;

R₂ est de l'hydrogène, un radical alcoyle inférieur 10 ou phényle (CH₂)_n où <u>n</u> est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle peut éventuellement porter des substituants du type alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle, halogène, NH₂, NH(alcoyle inférieur)₂;

R₄ est de l'hydrogène, un hologène, un radical alcoyle inférieur ou alcox; inférieur;

m est égal à 1 ou à 2;

R₅, R₆ et R₇ représentent chacun de l'hydrogène ou bien l'un des symboles R₅, R₆ et R₇ représente un radical méthylo ou éthyle;

Rg est de l'hydrogène ou un groupe alcanoyle infé-

25 ricur; et

15

20

Rg est un radical IM(alcoyle inférieur), N(alcoyle inférieur)₂, IM(benzyle), N(alcanoyle inférieur)(alcoyle inférieur), pipéridino, pyrrolidino, morpholino ou succinimido; ainsi que leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

- 2. Composés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que R₂ est de l'hydrogène, un groupe alcoyle infériour ou phényle(CH₂)_n où n est égal à 0 ou à 1 et le groupe phényle porte éventuellement des substituants méthyle, méthoxy, trifluoremethyle ou chlore. R. R. et R. cont de l'hydrogène. R. cont de l'hydrogène.
- 35 le ou chlore, R₅, R₇ et R₆ sont de l'hydrogène, R₆ est de l'hydrogène ou un groupe méthyle et R₉ est un groupe lH(isopropyle) ou lH(<u>t</u>-butyle).
 - 3. Composés suivant la revondication 2, caractérisés

en ce que R_1 est de l'hydrogène ou du chloro en position 5, R_{A} est de l'hydrogène ou un atome d'halogène, m est égal à 1 et R6 est de l'hydrogòne.

4. Composés suivant la revendication 3, caractérisés 5 en ce que R₁ est de l'hydrogène, R₃ est un groupoment

5. 2-<u>n</u>-butyl-3-[4'-(2-hydroxy-3-1sopropylamino)propoxybenzoy17 bunzofuranne.

6. 2-11-butyl-3-[3'-chlore-4'-(2-hydroxy-3-1sopropylemino)propoxybenzoyl7benzofurunnc.

15 7. 2-n-butyl-5-[4'-chloro-2'(2-hydroxy-5-1sopropylemino)propoxybenzoyl/benzofuranne.

6. 2-(4'-chlorobenzyl)-3-[4'-(2-hydroxy-3-1sopropylamino)propoxytemzoyl/bunzofuranne.

9. Compositions pharmaceutiques à activité vasodi-20 latatrice sur les vaisseaux coronaires, caractérisées on ce qu' elles contienment au moins un componé selon l'une quelconque des revendications précédentes, en association avec un excipient plurmaceutique.

Prompt de la companya del companya del companya de la companya de